

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-112-125>



Статус генов RAS/ BRAF у пациентов с колоректальным раком (обзор литературы)

Казаченко Е.А.^{1,2}, Шубин В.П.³, Отставнов С.С.⁴, Цуканов А.С.³,
Хомяков Е.А.^{3,5}

¹Центр дополнительного профессионального и онлайн-образования «ПУСК» МФТИ (Институтский пер., д. 9, Московская область, г. Долгопрудный, 141701, Россия)

²ФФМ МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1, г. Москва, 119991, Россия)

³ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саяма Адила, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

⁴Лаборатория анализа показателей здоровья населения и цифровизации здравоохранения ФБМФ МФТИ (Институтский пер., д. 9, с. 7, Московская область, г. Долгопрудный, 141701, Россия)

⁵ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия)

РЕЗЮМЕ

Колоректальный рак (КРР) занимает третье место по распространенности среди онкологических заболеваний в мире и второе место в структуре онкологической смертности. Генетическая оценка рака толстой кишки является необходимым условием на этапе выбора дальнейшего лечения пациентов. В литературе можно найти множество исследований, которые демонстрируют разнообразную картину распределения драйверных мутаций в генах семейства RAS и гене BRAF при КРР. В данной работе был выполнен критический обзор литературы с целью систематизировать данные об оценке мутационного профиля и генетической гетерогенности мутаций генов KRAS, NRAS, BRAF у пациентов с КРР в России. Поиск статей проводился в русскоязычных и англоязычных открытых базах данных. В результате было проанализировано 17 российских исследований и 3 англоязычных метаанализа для сравнения с российскими данными.

Мутации в генах KRAS, NRAS, BRAF, по данным российских и международных исследований, встречаются у пациентов с КРР с частотой около 40%, 4% и 7%, соответственно. Частота встречаемости и конкретная локализация мутаций может зависеть от географического положения и национальности изучаемой когорты. Высокая межопухолевая и внутриопухолевая гетерогенность КРР, особенно по мутациям гена KRAS, оказывает значимое влияние на выбор дальнейшей терапии и подчеркивает необходимость более детального изучения мутационного профиля первичной опухоли, пораженных лимфатических узлов и отдаленных очагов метастазирования.

В России для определения соматических мутаций при КРР используется несколько молекулярно-генетических методов с различными показателями чувствительности и специфичности, самым распространенным из них является метод ПЦР в реальном времени. Более точными методами диагностики признаны цифровая капельная ПЦР, секвенирование по методу Сэнгера и секвенирование нового поколения, однако каждый из методов обладает своими ограничениями, которые необходимо учитывать при планировании диагностики и исследований. Одним из перспективных направлений в области персонализированной онкологии является изучение вариации числа копий генов, который в дальнейшем может способствовать развитию новых методов лечения КРР.

Несмотря на большое количество исследований, некоторые аспекты мутационного профиля КРР в российских исследованиях все еще остаются малоизученными, в связи с чем требуются дальнейшие исследования пациентов с раком толстой кишки в России.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: колоректальный рак, мутационный профиль, гетерогенность, KRAS, BRAF, NRAS

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Казаченко Е.А., Шубин В.П., Отставнов С.С., Цуканов А.С., Хомяков Е.А. Статус генов RAS/BRAF у пациентов с колоректальным раком (обзор литературы). *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 3, с. 112–125. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-112-125>

The RAS/ BRAF genes status in patients with colorectal cancer (review)

Ekaterina A. Kazachenko^{1,2}, Vitaly P. Shubin³, Stanislav S. Otstanov⁴,
Alexey S. Tsukanov³, Evgeny A. Khomyakov^{3,5}

¹Center for additional professional and online education “PUSK”, Moscow Institute of Physics and Technology (MIPT, PhysTech) (Institutskiy lane, 9, Dolgoprudny, Moscow, 141700, Russia)

²M.V. Lomonosov Moscow State University (Lomonosov MSU) (Leninskie Gory st., 1, Moscow, 119991, Russia)

³Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

⁴Laboratory for the Analysis of public Health indicators and Digitalization of Healthcare, Phystech school of biological and medical physics of Moscow Institute of Physics and Technology (MIPT, PhysTech) (Institutskiy lane, 9, Dolgoprudny, Moscow, 141700, Russia)

⁵Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Barrikadnaya st., 2/1, bld. 1, Moscow, 125993, Russia)

ABSTRACT Colorectal cancer (CRC) is the third in prevalence among oncological diseases worldwide and second in the structure of oncological mortality. Genetic assessment of CRC is a necessary stage during selecting further treatment for patients. Many studies demonstrate a diverse distribution of mutations in the KRAS, NRAS, and BRAF genes in CRC. A critical literature review was conducted in order to systematize data on the mutational profile and genetic heterogeneity of these driver mutations in Russian patients with CRC. Articles were searched for in open databases. Totally 17 Russian studies and 3 English meta-analyses were analyzed for comparison with Russian data. Mutations in the KRAS, NRAS, and BRAF genes, according to Russian and international studies, are found in 40%, 4%, and 7% in CRC patients, respectively. The frequency and specific localization of mutations may depend on the geographical location and nationality of the cohort. High intertumoral and intratumoral heterogeneity in CRC, especially in KRAS gene mutations, significantly influences the choice of further therapy and underscores the need for more detailed study of the mutational profile of the primary tumor, affected lymph nodes, and distant metastases. In Russia, several molecular genetic methods are used to determine somatic mutations in CRC with different sensitivity and specificity, the most common is real-time PCR. More accurate diagnostic methods include digital droplet PCR, Sanger sequencing, and next-generation sequencing, but each method has its limitations that must be considered when planning diagnostics and research. The promising directions in personalized oncology is the study of gene copy number variations, which may contribute to the development of new methods for treating CRC in the future. Despite the large number of studies, some aspects of the mutational profile of CRC in Russian studies remain poorly understood, which is why further research is needed on patients with colorectal cancer in Russia.

KEYWORDS: Colorectal cancer, mutation profile, heterogeneity, KRAS, BRAF, NRAS

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Kazachenko E.A., Shubin V.P., Otstanov S.S., Tsukanov A.S., Khomyakov E.A. The RAS/BRAF genes status in patients with colorectal cancer (review). *Koloproktologia*. 2024;23(3):112–125. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-112-125>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Казаченко Екатерина Александровна, студентка I года обучения магистратуры «Прикладной анализ данных в медицинской сфере» Центр «ПУСК» МФТИ; Институтский переулок, д. 9, Московская область, Долгoprудный, 141701, Россия; тел.: +7 (926) 972-19-22; e-mail: ekaterina.k.97@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Ekaterina A. Kazachenko, I year student of the Master's degree in “Applied Data Analysis in the medical field”, center for additional, additional professional and online education “PUSK”, Moscow Institute of Physics and Technology (MIPT, PhysTech), 9 Institutskiy lane, Dolgoprudny, Moscow, 141700, Russian Federation; phone: +7 (926) 972-19-22; e-mail: ekaterina.k.97@mail.ru,

Дата поступления — 24.04.2024

Received — 24.04.2024

После доработки — 26.06.2024

Revised — 26.06.2024

Принято к публикации — 01.08.2024

Accepted for publication — 01.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) занимает третье место по распространенности среди всех онкологических заболеваний в мире и второе место в структуре онкологической смертности [1]. Факторы окружающей среды, образ жизни, характер питания, а также генетическая предрасположенность и некоторые сопутствующие заболевания играют ключевую роль в этиологии КРР [2–6]. По мировым оценкам примерно в 90–95% случаев КРР возникает у людей без наследственных генетических мутаций за счет приобретенных соматических и эпигенетических модификаций [7].

Развитие молекулярно-генетических технологий и методов исследования привело к тому, что

на сегодняшний день оценка мутационного профиля опухоли является стандартной клинической практикой [8]. На поздних стадиях заболевания выбор схемы лечения и дальнейший прогноз во многом зависят от мутационного статуса опухоли [8]. В подавляющем большинстве случаев колоректальные опухоли содержат мутации в генах *KRAS*, *BRAF*, *APC*, *TP53*, *PIK3CA*, *NRAS*, *SMAD4* [9,10]. Соматические мутации в таких генах активируют несколько сигнальных путей, в частности RAS-RAF-МАРК и PI3K-PTEEN-AKT, которые приводят к неконтрольному росту клеток, пролиферации и прогрессии злокачественности. По данным исследований, мутации в онкогенах семейства RAS (гены *KRAS* и *NRAS*) обнаруживаются примерно в половине случаев КРР, при этом доля мутаций

в *KRAS* составляет 13–66% случаев, а *NRAS* — только 2–9,5% [10,11,12–19,20–24]. У 1–17% пациентов с КРР имеется мутация в онкогенах семейства *RAF* [10,11,13–16,20,22–24].

С 2004 года, когда «Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств» (с англ. Food and Drug Administration, FDA) одобрило применение химиотерапевтического моноклонального препарата цетуксимаб больным с метастатическим колоректальным раком, направленного против рецептора эпидермального фактора роста (с англ. epidermal growth factor receptor, EGFR) [25], началась эра таргетных препаратов. Онкогены *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* играют решающую роль в определении степени чувствительности опухоли к такой терапии, при этом мутации в упомянутых генах приводят к полной или частичной резистентности [2,13,20,26–29]. Однако не всегда наличие дикого типа гена связано с полным ответом, что может быть обусловлено наличием дополнительных генетических изменений, связанных с резистентностью [30].

Таким образом, генетическая оценка опухолей толстой кишки является необходимым условием на этапе выбора дальнейшего лечения пациентов. В настоящее время в литературе можно найти множество исследований, представляющих результаты оценки мутационного профиля и генетической гетерогенности КРР в различных странах, которые демонстрируют разнообразную картину распределения изучаемых мутаций. В отечественной периодической литературе этим фундаментальным вопросам уделяется неоправданно мало внимания. Имеющиеся сведения о мутационном профиле КРР весьма разнородны и разрозненны. Более того, результаты российских исследований не учитываются в большинстве международных метаанализов. По этим причинам нами был проведен критический обзор литературы с целью систематизировать данные об оценке мутационного профиля и генетической гетерогенности мутаций генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* у пациентов с колоректальным раком.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск русскоязычных публикаций производился в научной электронной библиотеке eLIBRARY и базе данных КиберЛенинка по следующим ключевым словам: «колоректальный рак», «*KRAS*», «*NRAS*», «*BRAF*». Таким образом, найдено 389 статей (264 — в eLIBRARY, 125 — в КиберЛенинке), из которых было отобрано 18 исследований. Поиск проводился одним исследователем. В анализ были включены клинические исследования, выполненные на территории

РФ, в которых в качестве результатов приводились статистические данные о частоте встречаемости мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* у пациентов с КРР любой стадии, а также в зависимости от пола, локализации первичной опухоли, степени дифференцировки. Поиск не ограничивался полнотекстовыми журнальными статьями: в ходе поиска также рассматривались результаты исследований, опубликованные в виде тезисов конференции или доступные только в виде резюме к исследованию. При наличии необходимой информации (частота встречаемости изучаемых мутаций, другие клико-демографические характеристики) такие исследования также включались в анализ. Таким образом, по каждому признаку результаты заносились в сводные таблицы. Дублирующие исследования (3 исследования) были исключены из анализа. Количественный метаанализ не проводился, так как не являлся целью данного обзора. В качестве сравнения частоты встречаемости тех или иных параметров и характеристик мутаций были проанализированы международные метаанализы. Поиск англоязычных публикаций производился в базах данных Scopus, Cochrane, EMBASE по следующим ключевым словам: «colorectal cancer», «meta-analysis», «*KRAS*», «*NRAS*», «*BRAF*». В результате поиска в англоязычных базах данных было найдено 2 исследования, проведенные на территории РФ, которые также были включены в обзор. Таким образом, проанализировано всего 17 российских исследований. Для сравнения с российскими данными было найдено 3 метаанализа, которые были включены также в сводные таблицы.

Роль генов KRAS, NRAS, BRAF в канцерогенезе колоректального рака

В развитии рака толстой кишки выделяют 3 основных пути канцерогенеза: классический, зубчатый и воспалительный. Классический путь ассоциирован с хромосомной нестабильностью (с англ. Chromosomal instability, CIN), зубчатый путь — с гиперметилованием CpG островков (с англ. CpG island methylator phenotype, CIMP) и микросателлитной нестабильностью (с англ. Microsatellite instability, MSI) [31]. Воспалительный — самый редкий путь канцерогенеза, встречающийся примерно в 2% от всех случаев КРР [32].

В результате хромосомной нестабильности возникают различные количественные и структурные изменения в хромосомах, которые могут затрагивать протоонкогены и опухолевые гены-супрессоры. Чаще всего мутации обнаруживаются в гене-супрессоре опухоли *APC* (adenomatous polyposis coli), протоонкогенах семейства *RAS* (гены *KRAS*, *NRAS*) и *RAF* (ген *BRAF*), и гене-супрессоре опухоли *TP53* [2].

Семейство протоонкогенов RAS играет роль регулятора рецептора фактора роста эпидермиса (EGFR), ограничивая рост, пролиферацию, миграцию и дифференциацию клеток. Синтезируемые ими белки, как продукт транскрипции и трансляции генов семейства RAS, в клетке играют роль сигнального посредника между рецептором EGFR и дальнейшими сигнальными путями внутри клетки — RAF-MEK-ERK и PI3K-AKT-mTOR, которые, в свою очередь, активируют дальнейшую пролиферацию и дифференцировку клетки. В ходе передачи сигнала от EGFR происходит активация белков RAS за счет присоединения молекулы гуанозинтрифосфата. После выполнения своей функции белки теряют один фосфатный остаток, что приводит к их инактивации. Таким образом, в клетке происходит естественный контроль сигналов факторов роста. При возникновении мутации в одном из генов этого семейства процесс инактивации нарушается, что ведет к накоплению белков в активной форме. Это приводит к избыточной активации сигнального каскада, а в дальнейшем — к неограниченному делению клеток с потерей дифференцировки. При этом локализация мутации в гене (*KRAS* или *NRAS*), определяет дальнейшую структуру синтезируемых белков, характер их влияния и свойства опухоли [33,34].

Ген *BRAF* кодирует белок одного из представителей серин/треониновых протеинкиназ семейства RAF, который также играет ключевую роль в канцерогенезе КРР. Аналогично семейству белков RAS он выполняет сигнальную функцию и является нижестоящим посредником после *KRAS/NRAS*. После активации, *BRAF* запускает дальнейший каскад передачи сигнала MEK-ERK, вследствие чего в клетке активируются процессы пролиферации, дифференцировки и угнетения апоптоза [35]. Для естественной регуляции сигнального пути существуют механизмы биологической обратной связи, а также ограниченное время существования белка *BRAF* в активной форме [36]. В результате мутации в гене *BRAF* появляются новые структурно-функциональные формы синтезируемого фермента, которые не отвечают процессам естественной регуляции, что ведет к избыточным и не контролируемым процессам злокачественной прогрессии. Таким образом, белки *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* являются ключевыми звеньями сигнального пути эпидермального фактора роста. Мутации в соответствующих генах ведут к потере регуляции, неконтролируемой активации процессов роста, деления и дифференцировки и повышенной выживаемости клеток, что ведет к дальнейшей злокачественной трансформации. Такие генетические модификации могут возникать как на ранних (ключевые или драйверные мутации), так и на поздних (III-IV) стадиях КРР при прогрессировании и метастазировании. Кроме того, мутации

в гене *KRAS* считаются ведущими в процессе перехода аденомы в аденокарциному [2].

Частота встречаемости мутаций в генах KRAS, NRAS и BRAF у пациентов с КРР

Несмотря на большое число данных по частоте встречаемости мутаций в генах *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* при КРР, до сих пор некоторые популяции исследованы недостаточно. Это обусловлено применением разных методов и подходов молекулярной диагностики. В российской популяции частота мутаций в гене *KRAS* варьирует от 28% до 53% среди всех пациентов с КРР (Табл. 1). Частота встречаемости мутаций генов *NRAS* и *BRAF* варьирует в пределах 1,4–9% и 0,04–14%, соответственно. В литературе можно встретить также анализ частоты встречаемости мутаций при КРР в зависимости от страны или географического положения и национальности. Такой метаанализ был проведен на основе данных из Азии, Европы, Америки и Австралии, но без учета российских данных [37]. По результатам было установлено, что частота встречаемости мутации в гене *KRAS* и *BRAF* варьировала в значительной степени в зависимости от географического положения ($p = 0,025$ и $p = 0,002$, соответственно) [37]. Другое исследование не выявило значимых различий в частоте встречаемости мутаций в гене *KRAS* при анализе различных национальностей (европейцы, южноамериканцы, популяция Ближнего Востока и Азии) ($p = 0,34$), однако были найдены статистически значимые различия по частоте встречаемости мутации в гене *BRAF* ($p = 0,025$) [38]. По результатам исследования Мартынова А.С. и соавт., мутация в гене *BRAF* статистически значимо реже встречалась у жителей южных регионов РФ и Северного Кавказа ($p = 0,0007$) [39].

По данным метаанализа Bylsma и соавт. [55], мутации в *KRAS* встречаются примерно с одинаковой частотой в правой и левой половине толстой кишки у пациентов с метастатическим КРР, но существуют и другие данные. Так, в исследовании более 19 тысяч пациентов с КРР в США мутации в гене *KRAS* достоверно чаще встречались при правосторонней локализации первичной опухоли ($p < 0,01$) [18]. По данным китайского исследования также были получены статистически значимые различия в частоте встречаемости мутации в гене *KRAS* с преобладанием в правой половине ободочной кишки по сравнению с левой половиной ($p < 0,0001$) [10]. В российской выборке больных наблюдается противоположная тенденция. Более чем в половине случаев мутации гена *KRAS* были выявлены у пациентов с левосторонней локализацией опухоли ($p < 0,05$) [42] (за исключением пациентов с мутацией p.Gly13Asp — 60–83% пациентов с правосторонним раком) [42,43,46,56].

Таблица 1. Частота встречаемости мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* при колоректальном раке по данным разных российских исследований

Table 1. The frequency of mutations in the *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* genes in colorectal cancer according to Russian studies

Российские исследования	Число пациентов в исследовании	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>BRAF</i>
Тельешева Е.Н. (Москва) [40]	355	40,6%	1,4%	6,2%
Шубин В.П. (Москва) [41] *IV стадия КРР	45	53,3%	6,7%	6,7%
Огнерубов Н.А. (Тамбов) [42]	153	39,2%	4,6%	3,9%
Кудряшова Е.М. (Иркутск) [43]	325	44,3%	—	—
Оганян К.А. (Санкт-Петербург) [44]	400	45%	2,5%	5,8%
Писарева Е.Е. (Новосибирск) [45]	80	46%	—	3,8%
Беляева А.В. (Санкт-Петербург) [46]	135	35,6%	—	—
Водолажский Д.И. (Ростов-на-Дону) [47]	800	38,6%	—	—
Федянин М.Ю. (Москва) [48]	65	43,1%	3,1%	3,1%
Богомолова И.А. (Ульяновск) [49]	37	37,8%	5,4%	8,2%
Федорова П.А. (Санкт-Петербург) [50]	321	43%	9%	14%
Брежнев Д.Г. (Курск) [51]	25	28%	8%	8%
Мусаелян А.А. (Санкт-Петербург) [52]	200	44%	1,5%	9%
Сакаева Д.Д. (Уфа, Казань) [53] *IV стадия КРР	317	29,9%	2,6%	—
Мартыанов А.С. (Санкт-Петербург) [39]	8355	49,5%	4,7%	6,7%
Логинова А. (Москва) [54]	489	—	—	7%
Средние показатели частоты		41,2%	4,5%	6,9%
Данные международного метаанализа				
E. Levin-Sparenberg [37] *IV стадия КРР	77104	35,9%	4,1%	7,1%

При изучении мутации в гене *NRAS* не было выявлено значимой зависимости с локализацией опухоли, глубиной инвазии и другими онкологическими параметрами [10,44,55,57]. В связи с достаточно небольшой частотой встречаемости мутаций в гене *NRAS* как в России, так и в мире (около 4%) отдельные параметры у пациентов с данной мутацией оценить достаточно сложно, более того — в российской литературе отсутствуют данные о взаимосвязи локализации первичной опухоли и мутации в *NRAS*. Для получения более достоверных данных необходимо большее количество пациентов и результаты метаанализов.

Результаты некоторых российских и международных исследований в отношении взаимосвязи мутаций гена *BRAF* при КРР и локализации первичной опухоли демонстрируют различные данные. Так, по данным Логиновой А. и соавт. [54], среди всех пациентов, в чьих опухолях обнаружены мутации в гене *BRAF*, доля опухолей в правой половине ободочной кишки составила 61,8%, в левой половине и прямой кишке — по 17,6%, соответственно. По данным другого российского исследования, доля опухолей с данной мутацией составила 14,6% в правой половине толстой кишки и 3% — в левой половине [44], что примерно соответствует результатам китайского исследования (8,4% — в правой половине ободочной кишки, 1,9% — в левой половине, 1,3% — в прямой кишке) [10]. Помимо этого мутации гена *BRAF* во многих исследованиях также были достоверно связаны с поражением регионарных лимфатических узлов,

более глубокой инвазией первичной опухоли (Т3-4), перинеуральной инвазией и наличием отдаленных метастазов [44,50,57].

В литературе в отношении степени дифференцировки первичной опухоли и наличия той или иной мутации также представлены неоднозначные данные. В китайской популяции у пациентов с КРР опухоли с мутацией в гене *KRAS* чаще имеют высокую или умеренную дифференцировку опухоли, чем низкую дифференцировку (48,3% и 46,1% против 31,3%, соответственно, $p = 0,023$) [10]. Результаты ретроспективного исследования не показали достоверной разницы между частотой встречаемости мутаций гена *KRAS* у пациентов с разной степенью дифференцировки опухоли ($p = 0,17$) [57]. По данным других китайских исследований было установлено, что мутации гена *BRAF* чаще встречались в низкодифференцированных опухолях, чем в высоко- и умереннодифференцированных ($p < 0,001$) [10].

Данные о частоте встречаемости мутаций в зависимости от степени дифференцировки первичной опухоли в российской популяции достаточно неоднородные и противоречат друг другу, что может быть связано с небольшим количеством анализируемых пациентов и применением разных методов исследования, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований. По данным российского исследования [41], доля мутаций в гене *KRAS* при низкой степени дифференцировки (G3) составила 83%, при умеренной

Таблица 2. Частота встречаемости мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* в зависимости от пола у пациентов с колоректальным раком**Table 2.** Frequency of mutations in *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* genes depending on gender in patients with colorectal cancer

	Число пациентов с мутациями	Пол		p-value
		Мужской	Женский	
KRAS				
Огнерубов Н.А. (Тамбов) [42]	60 / 74 (81%)	28 (46,7%)	32 (53,3%)	
Кудряшова Е.М. (Иркутск) [43]	144 / 325 (44,3%)	65 (45,1%)	79 (54,9%)	
Мазуренко Н.Н. (Москва) [56]*	208 / 573 (36,3%)	122 (58,7%)	86 (41,3%)	0,017
Водолажский Д.И. (Ростов-на-Дону) [47]*	309 / 800 (38,6%)	128 (41,4%)	181 (58,6%)	
Мартыанов А.С. (Санкт-Петербург) [39]	4137 / 8335 (49,6%)	1949 (47,1%)	2188 (52,9%)	< 0,0001
NRAS				
Огнерубов Н.А. (Тамбов) [42]	7 / 74 (9,5%)	2 (28,6%)	5 (71,4%)	–
Мартыанов А.С. (Санкт-Петербург) [39]	389 / 8335 (4,7%)	221 (56,8%)	168 (43,2%)	0,004
BRAF				
Огнерубов Н.А. (Тамбов) [42]	6 / 74 (8,1%)	1 (16,7%)	5 (83,3%)	–
Мартыанов А.С. (Санкт-Петербург) [39]	556 / 8335 (6,7%)	204 (36,8%)	352 (63,2%)	< 0,0001
Логинова А. (Москва) [54]	34/489 (7%)	11 (32,4%)	23 (67,6%)	–

Примечание: * в исследованиях был изучен только 2-й экзон гена *KRAS*

(G2) — 50%. По другим данным, доля мутаций в гене *KRAS* при высокой и умеренной степени дифференцировки составила 48,9%, а при низкой — 33,3% с достижением статистически значимой разницы ($p = 0,0047$) [44]. Для опухолей с мутациями в генах *BRAF* и *NRAS* статистически значимых различий в дифференцировке не установлено [44].

В отношении частоты встречаемости мутаций в генах *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* по возрасту и полу, также нет единой тенденции во всех изучаемых исследованиях. По одним данным, мутации гена *KRAS* чаще встречаются у женщин и особенно женщин старше 55 лет [37,39,42,47,53,56,57], в то время как другие исследования демонстрируют отсутствие разницы в отношении женского пола и более старшего возраста (Табл. 2) [10,37,44]. В российском многоцентровом исследовании были получены интересные данные по результатам анализа частоты встречаемости мутаций гена *KRAS* в 3 городах: более высокая частота у женщин в Казани, а в Новгороде и Уфе — у мужчин [53].

Частота встречаемости мутаций гена *BRAF*, как по данным Огнерубова Н.А. [42] и Мартыанова А.С. [39], так и по данным трех международных исследований, статистически значимо выше у женщин ($p = 0,018$ [37], $p = 0,024$ [58], $p = 0,001$ [57]).

В отношении мутаций гена *NRAS* также существуют противоречивые данные в отношении пола: по некоторым исследованиям частота встречаемости до 2 раз выше у женщин [42,47], а в некоторых исследованиях — значимо чаще у мужчин [39], по результатам других исследований, в том числе и международных, взаимосвязи с полом и другими демографическими параметрами и мутацией гена *NRAS* нет [10,37,44,49,57].

Таким образом, частота встречаемости мутаций генов *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* в России соответствует подобной частоте во всем мире. Однако при учете таких параметров, как локализация первичной опухоли, стадия заболевания, степень дифференцировки, половая принадлежность и возраст пациентов, российские и международные данные имеют некоторые различия. Более того, при сравнении исследований, проведенных на территории РФ, результаты также расходятся. По некоторым параметрам невозможно провести анализ у пациентов с изучаемыми мутациями в российских исследованиях. Предположительно, это может быть связано с малым числом включенных в анализ пациентов. Для получения более надежных данных требуются многоцентровые исследования с большой выборкой.

Гетерогенность мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*

Концепция опухолевой гетерогенности подразумевает, что на стадии инициации процесса канцерогенеза ключевые мутации могут происходить в различных генах. Кроме того, было установлено, что даже конкретная локализация мутации в рамках одного гена также может отличаться. Так, например, по результатам исследования китайской популяции, мутации в гене *KRAS* затрагивают второй, третий и четвертый экзоны в 40%, 1,4%, 4,1%, соответственно [10]. Эти данные подтверждаются и другими исследованиями, как международными, так и российскими, с наибольшей частотой поражения второго экзона [19,40,42–44,47,52,53,56]. Во втором экзоне мутации чаще всего затрагивали кодоны 12 и 13 [10,11,16,19,42,58,59]. По данным исследований китайской и малайзийской популяции, частота мутаций в гене *KRAS* в кодоне 12 составила около 80%, в кодоне 13 — 21% [10,19].

Таблица 3. Спектр мутаций в генах *KRAS*, *NRAS* и *BRAF*
Table 3. Mutation spectrum of *KRAS*, *NRAS* and *BRAF* genes

Российские исследования	p.Gly12Asp	p.Gly13Asp	p.Gly12Val	p.Gly12Ala	p.Gly12Cys	p.Gly12Ser	p.Gly12Arg
KRAS							
Тельешева Е.Н. (Москва) [40]	39,7%	22,6%	17,1%	8,2%	6,2%	4,8%	1,4%
Кудряшова Е.М. (Иркутск) [43]	25,7%	20,1%	20,8%	8,3%	3,5%	6,25%	1,4%
Мазуренко Н.Н. (Москва) [56]	33,7%	12,5%	32,7%	8,7%	3,4%	7,2%	0,9%
Писарева Е.Е. (Новосибирск) [45]	13%	15%	6%	4%	5%	3%	1%
Огнерубов Н.А. (Тамбов) [42]	20%	8,3%	25%	16,6%	1,7%	—	3,3%
Водолажский Д.И. (Ростов-на-Дону) [47]	44,3%	17,4%	16,5%	8,7%	7,1%	3,8%	2,2%
Мартыанов А.С. (Санкт-Петербург) [39]	28,8%	17,6%	21,1%	5%	6,7%	4,8%	1%
Средние показатели частоты	29,3%	16,2%	19,9%	8,5%	4,8%	5%	1,6%
Данные международного метаанализа							
Peeters M. [58] *IV стадия КРР	27,2%	16,8%	24,1%	6,6%	7,6%	5,3%	1%
NRAS							
	p.Gly12Asp	p.Gly13Arg	p.Gly12Cys	p.Gln61Arg	p.Gln61Lys	p.Gln61His/Leu	p.Ala146Thr
Мартыанов А.С. (Санкт-Петербург) [39]	17,2%	4,6%	3,6%	15,2%	24,42%	9,8%/ 4,9%	—
Данные международного метаанализа							
Peeters M. [58] *IV стадия КРР	18,3%	8,7%	4,8%	14,4%	32,7%	5,8%	1,9%
BRAF							
	p.Val600Glu	D594G	D594N	G596R	F595L	K601N	L597R
Мартыанов А.С. (Санкт-Петербург) [39]	91,7%	4,3%	1,3%	0,5%	0,4%	0,4%	0,4%
Логинова А. [54]	82,4%				17,6%		

По данным исследования европейской популяции, мутации в кодоне 13 встречаются незначительно чаще (32% от всех мутаций в гене *KRAS*) [16]. Среди российских исследований (Табл. 3) частота встречаемости мутаций в кодонах 12 и 13 соответствует международным данным.

Самыми распространенными мутациями в кодонах 12 и 13 являются с.35G>A (p.Gly12Asp), с.38G>A (p.Gly13Asp) и с.35G>T (p.Gly12Val). В литературе представлены достаточно неоднородные данные с большим разбросом частоты встречаемости. Так, в отдельных самостоятельных исследованиях приводятся следующие данные о локализации мутаций в гене *KRAS*: с.35G>A (p.Gly12Asp) — 35–57,9%, с.35G>T (p.Gly12Val) — 20–25%, с.38G>A (p.Gly13Asp) — 13–57,9% [10,11,19,59]. Однако, по данным метаанализа, частота встречаемости мутации с.35G>A (p.Gly12Asp) и с.38G>A (p.Gly13Asp) все же ниже, чем в отдельно представленных исследованиях (27,2% и 16,8%, соответственно) [58].

Частота встречаемости определенных мутаций гена *KRAS* также может зависеть и от локализации первичной опухоли. При этом, по данным российского исследования, в правой половине ободочной кишки чаще встречалась мутация с.35G>A (p.Gly12Asp) (до 83%), в левой половине чаще встречалась с.35G>T (p.Gly12Val), в прямой кишке — обе мутации с одинаковой частотой около 30% [56].

Частоту встречаемости различных мутаций в гене *BRAF*, по данным российских и зарубежных исследований, полноценно оценить не удалось, так как

в большинстве найденных исследований определялась в основном только самая распространенная локализация мутаций в гене *BRAF* (p.Val600Glu) [40], и только в паре исследований представлен весь спектр локализаций с указанием частоты встречаемости [39,54], где мутация p.Val600Glu встречается более чем в 80–90% случаев. Полный спектр локализаций мутации в гене *NRAS* описан в единственном исследовании [39], в то время как в других исследованиях описаны лишь единичные мутации (p.Gly12Asp [52], p.Gln61Lys [40]).

В зависимости от того, какая мутация имеется в гене, можно определить степень агрессивности опухоли. Так, по результатам экспериментального исследования, было установлено, что мутация p.Gly12Asp в гене *KRAS* ведет к избыточной MEK-зависимой пролиферации клеток. Такая же мутация (p.Gly12Asp), но в гене *NRAS* в меньшей степени влияет на рост клеток и в основном обеспечивает опухолевым клеткам резистентность к апоптозу [60,61]. Другая мутация (p.Gln61Lys) гена *NRAS* способствует независимой пролиферации, что ведет к облегчению образования метастатических очагов, и в целом обладает похожими свойствами с каноническими мутациями гена *KRAS* [61].

В отношении клинических особенностей течения заболевания при тех или иных мутациях существуют некоторые противоречия. В целом было установлено, что мутации в 12 и 13 кодонах гена *KRAS* увеличивают частоту первично-генерализованных форм КРР (III–IV стадии) и ухудшают прогноз по сравнению с диким

типом [33,37,42,45,46,52]. При этом установлено, что мутация p.Gly12Asp в гене *KRAS* ассоциирована с достоверно меньшим риском метастазирования [47]. Во многих исследованиях было показано, мутация p.Gly12Val гена *KRAS* значительно чаще была связана с поражением регионарных лимфоузлов и негативным прогнозом по сравнению с другими мутациями [17,62]. Это объясняется более высокой активностью ГТФ-азы при данной мутации [17]. По данным других зарубежных исследований было показано, что в целом мутации гена *KRAS* не были достоверно связаны ни с поражением отдаленных лимфатических узлов, ни с отдаленными метастазами [10], что отчетливо противоречит данным метаанализа [37].

Наличие мутации в гене *BRAF* значительно повышает риск метастазирования и прогрессии опухоли и также ассоциировано с худшим прогнозом у пациентов с КРП [10,26,35,37].

Взаимосвязи между наличием мутации в гене *NRAS* и количеством пораженных лимфоузлов и отдаленных метастазов не было установлено [10,26,37,63].

У пациентов с метастатическим поражением лимфатических узлов (л/у) мутации гена *KRAS* могут присутствовать как в первичной опухоли, так и в лимфатических узлах. По результатам исследования пациентов с пораженными л/у при КРП было показано, что дискордантность по мутационному статусу гена *KRAS* при анализе первичной опухоли и случайно выбранного л/у с метастазом составила 31% среди всех пациентов [16].

При мутации в гене *BRAF* дискордантность между первичной опухолью и пораженным л/у составила 4%. Таким образом, исследователи продемонстрировали достаточно большую гетерогенность между первичным очагом и метастазом в л/у по мутации в гене *KRAS*, при этом по мутации в гене *BRAF* подобная гетерогенность встречается реже [16].

Стоит отметить, что данные исследования имеют сравнительно небольшую выборку пациентов (41 пациент с мутацией в гене *KRAS*), но даже, несмотря на это, полученные результаты подчеркивают необходимость пристального изучения пораженных лимфатических узлов и отдаленных очагов метастазирования.

По данным российских исследований, гетерогенность между первичной опухолью и метастазами по мутациям в гене *KRAS* встречается примерно у 9–16,9% пациентов, а по мутациям в генах *NRAS* и *BRAF* — у 3% пациентов [41,48]. При этом у 18% пациентов с диким типом в первичной опухоли, мутация в гене *KRAS* была выявлена только в метастатическом очаге [48]. Однако другие исследования не продемонстрировали различия в частоте встречаемости мутации в первичной опухоли и метастатических очагах [43].

Кроме межопухолевой гетерогенности по мутациям в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* существует также и внутриопухолевая, которая подразумевает наличие двух разных мутаций в одной опухоли. При изучении этого феномена у пациентов с колоректальным раком Normanno N. и соавт. [20] было установлено, что из 182 образцов опухоли в одном образце были определены 2 различные локализации мутации гена *KRAS* (нет данных о точной локализации). Явление внутриопухолевой гетерогенности также описывается и в российских исследованиях. В работе Тельшевой Е.Н. и соавт. [40] у 1/144 пациента с мутацией в гене *KRAS* в образце опухолевой ткани было выявлено 2 различные локализации мутации (p.Gly12Ala и p.Gly12Ser), а также один случай одновременного выявления мутации в гене *KRAS* (p.Gly12Ala) и гене *NRAS* (p.Asn61Gln). В исследовании Kosmidou V. и соавт. [59] аналогично приводятся данные о выявлении нескольких мутаций гена *KRAS* (в 12 и 13 кодонах) в одном образце опухоли (24 случая). В другом российском исследовании был обнаружен образец, одновременно содержащий мутации в генах *KRAS* p.Gly13Asp и *BRAF* p.Val600Glu [45].

В исследовании Normanno N. и соавт. была изучена доля опухоли, имеющая ту или иную мутацию, и индекс гетерогенности [20]. Так, в результате было установлено, что 60% колоректальных опухолей с мутацией в гене *KRAS* и 77% с мутацией в гене *NRAS* имеют гетерогенность более 70 (более 70% клеток опухоли имеет мутацию). Однако всего лишь 26,7% опухолей с мутацией в гене *BRAF* имеют показатель более 70 со средним значением индекса гетерогенности 54,8 [20].

В исследовании Baldus и соавт. внутриопухолевая гетерогенность мутации в гене *KRAS* в первичной опухоли составила 8% (дикий тип vs мутация гена *KRAS*), а при мутации гена *BRAF* — всего 1% [16].

Как российские исследования, так и международные, демонстрируют достаточно неоднородные результаты с большим разбросом данных, при этом все еще остается спорным и дискуссионным вопрос влияния расовых, этнических и географических особенностей популяций. В российских базах данных отсутствуют какие-либо обобщающие исследования, в том числе учитывающие место проведения. Поэтому тема изучения мутационного профиля колоректального рака остается актуальной.

Прикладное значение мутаций в генах KRAS, NRAS, BRAF

Значительных успехов в лечении колоректального рака удалось добиться с помощью таргетных препаратов [64]. На данный момент в клинической

практике при лечении КРР активно используются два препарата (цетуксимаб и панитумумаб) [65].

Было продемонстрировано, что опухоль с мутацией p.Gly13Asp в гене *KRAS* отвечает на терапию цетуксимабом [28,29]. Но более поздние исследования доказали, что при данной мутации анти-EGFR препараты также не эффективны [66].

Еще одной возможной причиной неэффективности терапии ингибиторами EGFR может быть получение ложноотрицательных результатов секвенирования вследствие внутриопухолевой гетерогенности, которая была подробно описана выше. Особенно высокий уровень наблюдался при мутациях гена *KRAS* как внутри одной опухоли, так и между первичным очагом и метастазами в лимфатические узлы. Более того, недостаточная диагностика или неточный метод верификации мутации может быть также предиктором неэффективности терапии анти-EGFR [16].

Онкоген *BRAF* является ещё одним предиктором реакции на терапию ингибиторами EGFR. Мутации гена *BRAF* обнаруживаются примерно у 7–10% пациентов с КРР и также снижают эффективность терапии анти-EGFR препаратами [67,68].

В литературе активно обсуждается вопрос исследования индекса гетерогенности мутации гена *KRAS* с целью выявления порога чувствительности опухоли к моноклональной анти-EGFR терапии. По результатам некоторых исследований было установлено, что опухоли, в которых частота встречаемости мутации гена *KRAS* в клетках опухоли менее 33%, демонстрировали положительный ответ на терапию FOLFIRI с цетуксимабом (общая частота ответа 70%). В группе пациентов с частотой мутаций гена *KRAS* более 33% частота ответа соответствовала ответу на применение FOLFIRI без цетуксимаба (45,7%). Однако при оценке отдаленных онкологических исходов разницы между двумя группами по показателю безрецидивной выживаемости не было (7.97 vs 8.37 месяцев) [20]. Такие данные могут свидетельствовать о том, что низкое содержание мутантного аллеля *KRAS* достаточно для выработки устойчивости к терапии анти-EGFR препаратами. В упомянутом исследовании также было показано, что наличие мутации в других генах (*PIK3CA*, *TP53*, *BRAF* и др.) при мутации в гене *KRAS* менее 33% статистически значимо выше, чем в опухолях с мутациями в гене *KRAS* более 33%. Таким образом, наличие даже небольшой доли клеток с мутациями будет препятствовать ответу на подобранную терапию.

В отношении колоректальных опухолей с мутацией в гене *BRAF* известно, что при мутации *BRAF* V600E опухоль ассоциирована с резистентностью к терапии [69]. В настоящее время ведутся исследования по поиску препаратов, ингибирующих активность сигнальных путей при мутациях в *KRAS*, *NRAS* и *BRAF*, однако

ни один из препаратов на данный момент еще не используется в практике. В экспериментальных исследованиях была показана высокая эффективность аллель-специфичного ингибитора мутации p.Gly12Cys гена *KRAS* [33].

Методы диагностики мутаций в генах KRAS, NRAS, BRAF

В настоящее время для определения соматических мутаций при КРР в нашей стране используется сразу несколько молекулярно-генетических методов с различными показателями чувствительности и специфичности, а также своими требованиями к минимальному содержанию опухолевых клеток в образце.

Самым распространенным в России является метод ПЦР в реальном времени для диагностики наиболее частых соматических вариантов в гене *KRAS*. К плюсам данной методики можно отнести наименьшую себестоимость и возможность использования образцов с содержанием опухолевых клеток от 10%, а также диагностическую чувствительность более 90%. При этом такие тест-системы позволяют выявлять только 7 известных вариантов во 2 экзоне гена *KRAS*, соответственно, не изучая мутаций в 3 и 4 экзонах данного гена. Таким образом, в случае, когда мутация у пациента не обнаружена, необходимо проведение дальнейшего исследования образца опухоли для выяснения наличия тех вариантов, которые не входят в тест-систему [8,70].

Цифровая капельная ПЦР является более точным методом, чем ПЦР в реальном времени, так как выявление мутации возможно даже при содержании менее 1% опухолевых клеток в образце [33]. Именно поэтому цифровая капельная ПЦР используется в диагностике циркулирующей опухолевой ДНК у пациентов с колоректальным раком. По результатам исследований, такой метод предоперационной диагностики мутаций в гене *KRAS* продемонстрировал чувствительность до 83% и специфичность до 91%, однако только у 73% пациентов впоследствии было подтверждено наличие мутации в опухоли [71,72]. Данный метод также ограничен небольшим спектром изучаемых мутаций и при этом существенно дороже, чем метод ПЦР в реальном времени [33].

Следующий вариант диагностики статуса генов *RAS*/*BRAF* — это секвенирование по методу Сэнгера [10,40,41,43,45,48,49,57,58]. Преимуществом данного метода является возможность распознавания всех имеющихся точечных мутаций в генах *RAS*/*BRAF* [8,70]. Показатели чувствительности и специфичности секвенирования по методу Сэнгера превышают показатели ПЦР тест-систем, используемых в России. При этом к отрицательным моментам можно отнести

более высокую стоимость и требование к образцу — не менее 50% опухолевых клеток в образце [8]. Для повышения содержания опухолевых клеток в изучаемом материале могут применяться дополнительные этапы подготовки препарата (лазерная микродиссекция препарата опухоли) [45].

Метод секвенирования нового поколения (NGS — new generation sequencing) является еще одним методом детекции мутаций [10,20,33,73]. Метод не ограничен использованием стандартных наборов, поэтому может быть использован для диагностики, в том числе редких мутаций. Для достижения максимальной точности метода необходимо содержание опухолевых клеток более 1% [33]. Однако основным ограничением метода является самая высокая стоимость по сравнению с другими методами [33]. Метод NGS также может быть использован в диагностике циркулирующей опухолевой ДНК, а его эффективность не уступает цифровой капельной ПЦР [74].

Одним из перспективных направлений в области персонализированной онкологии — изучение вариации числа копий генов (CNV — Copy Number Variation). Подсчет количества копий может быть осуществлен на основании результатов NGS или цифровой капельной ПЦР. На данный момент в рамках экспериментальных исследований изучаются различные варианты копийности мутаций для классификации подтипов опухоли, определения влияния этих изменений на фенотип опухоли и чувствительность к проводимой терапии [75–77]. Так, например, было установлено, что наличие CNV гена *KRAS* при раке поджелудочной железы, также как и мутации в гене *KRAS*, ухудшает прогноз и снижает чувствительность опухоли к химиотерапии (ингибиторами MEK) [75]. В развитии колоректального рака роль CNV до конца не определена. Исследования на данный момент говорят о том, что данный феномен может играть определенную роль у некоторой когорты пациентов с наследственным КРР [78]. В другом исследовании были определены возможные механизмы резистентности муцинозных колоректальных опухолей к терапии 5-фторурацилом, оксалиплатином и иринотеканом, связанные с CNV [76]. Другие исследования подчеркивают, что в развитии колоректального рака могут играть намного более сложные механизмы взаимодействия, включающие CNV и aberrantную экспрессию мРНК и длинной некодирующей РНК [79]. Изучение CNV для определения генетических паттернов и классификации подтипов опухолей поможет в дальнейшей разработке и поиске возможных путей лечения онкологических заболеваний, в том числе и колоректального рака.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обзор литературы показал, что драйверные мутации в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, по данным российских и международных исследований, встречаются у пациентов с колоректальным раком с частотой, в среднем, около 40%, 4% и 7%, соответственно. При этом в российской популяции мутации в большей степени преобладают в опухолях левой половины ободочной кишки и прямой кишки. Частота встречаемости тех или иных мутаций, а также конкретная её локализация может зависеть от географического положения и национальности изучаемой когорты. Высокая межопухолевая и внутриопухолевая гетерогенность КРР, особенно по мутациям гена *KRAS*, оказывает значимое влияние на выбор дальнейшей терапии и подчеркивает необходимость более детального изучения мутационного профиля первичной опухоли, пораженных лимфатических узлов и отдаленных очагов метастазирования. Несмотря на большое количество исследований, некоторые аспекты мутационного профиля колоректального рака в рамках российской популяции все еще остаются малоизученными, в связи с чем требуются дальнейшие исследования пациентов с раком толстой кишки в России. Развитие новых перспективных методов изучения канцерогенеза колоректального рака необходимо для дальнейшего определения взаимосвязи генетических изменений и поиска новых направлений для персонализированной медицины.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция статьи: Шубин В.П., Хомяков Е.А.

Сбор и обработка материалов: Казаченко Е.А.

Написание черновика статьи: Казаченко Е.А.

Редактирование: Шубин В.П., Цуканов А.С., Хомяков Е.А., Отставнов С.С.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept of the study: Vitaly P. Shubin, Evgeny A. Khomyakov

Collection and processing of the material: Ekaterina A. Kazachenko

Writing of the draft: Ekaterina A. Kazachenko

Editing: Vitaly P. Shubin, Alexey S. Tsukanov, Evgeny A. Khomyakov, Stanislav S. Otstanov

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Казаченко Екатерина Александровна — студентка I года обучения магистратуры «Прикладной анализ данных в медицинской сфере» Центр «ПУСК» МФТИ; аспирант I года обучения ФФМ МГУ имени М.В. Ломоносова; ORCID 0000-0001-6322-7016

Шубин Виталий Павлович — к.б.н., старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0002-3820-7651

Отставнов Станислав Сергеевич — к.э.н., заведующий лабораторией анализа показателей здоровья населения и цифровизации здравоохранения Физтех-школы биологической и медицинской физики МФТИ; ORCID 0000-0003-2043-495X

Цуканов Алексей Сергеевич — д.м.н., главный научный сотрудник отдела лабораторной генетики ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0001-8571-7462

Хомяков Евгений Александрович — к.м.н., научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ассистент кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНО Минздрава России; ORCID 0000-0002-3399-0608

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Ekaterina A. Kazachenko — 0000-0001-6322-7016

Vitaly P. Shubin — 0000-0002-3820-7651

Stanislav S. Otstanov — 0000-0003-2043-495X

Alexey S. Tsukanov — 0000-0001-8571-7462

Evgeny A. Khomyakov — 0000-0002-3399-0608

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. doi: [10.3322/caac.21660](#) Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
2. Sagaert X, Vanstapel A, Verbeek S. Tumor Heterogeneity in Colorectal Cancer: What Do We Know So Far? *Pathobiology.* 2018;85(1–2):72–84. doi: [10.1159/000486721](#) Epub 2018 Feb 7. PMID: 29414818.
3. Morgan E, Arnold M, Gini A, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: Incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut.* 2023;72(2):338–344. doi: [10.1136/gutjnl-2022-327736](#) Epub 2022 Sep 8. PMID: 36604116.
4. Keum NN, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. Vol. 16, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology.* 2019 Dec;16(12):713–732. doi: [10.1038/s41575-019-0189-8](#) Epub 2019 Aug 27. PMID: 31455888.
5. Thanikachalam K, Khan G. Colorectal cancer and nutrition. *Nutrients.* 2019 Jan 14;11(1):164. doi: [10.3390/nu11010164](#) PMID: 30646512; PMCID: PMC6357054.
6. Пикун Д.Ю., Тобоева М.Х., Цуканов А.С. Роль регистров наследственных форм колоректального рака в выявлении групп риска и улучшении результатов лечения. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(1):16–22. doi: [10.18786/2072-0505-2018-46-1-16-22](#) EDN YVSHGB / Pikunov D.Y., Toboeva M.K., Tsukanov A.S. The role of hereditary colorectal cancer registries in identification of high risk patients and treatment improvement. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(1):16–22. (In Russ.). doi: [10.18786/2072-0505-2018-46-1-16-22](#)
7. Singal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(2):223–62; quiz 263. doi: [10.1038/ajg.2014.435](#) Epub 2015 Feb 3. PMID: 25645574; PMCID: PMC4695986.
8. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. *Злокачественные опухоли.* 2022;12(№ 3S2-1):401–54. doi: [10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-401-454](#) — EDN BMPEEE. / Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S., et al. Practical recommendations for the drug treatment of cancer of the colon, rectosigmoid junction and rectum. *Malignant tumors.* 2022;12(№ 3S2-1):401–54. (in Russ.). doi: [10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-401-454](#)
9. Huang D, Sun W, Zhou Y, et al. Mutations of key driver genes in colorectal cancer progression and metastasis. *Cancer and Metastasis*

- Reviews.* 2018; Mar;37(1):173–187. doi: [10.1007/s10555-017-9726-5](#) PMID: 29322354.
10. Zhang J, Zheng J, Yang Y, et al. Molecular spectrum of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* and *PIK3CA* mutations in Chinese colorectal cancer patients: Analysis of 1,110 cases. *Sci Rep.* 2015;5:18678. doi: [10.1038/srep18678](#) PMID: 26691448; PMCID: PMC4687048.
11. Mirzapoor Abbasabadi Z, Hamed Asl D, Rahmani B, et al. *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, and *PIK3CA* mutation rates, clinicopathological association, and their prognostic value in Iranian colorectal cancer patients. *J Clin Lab Anal.* 2023;37(5):e24868. doi: [10.1002/jcla.24868](#) Epub 2023 Mar 17. PMID: 36930789; PMCID: PMC10098058.
12. Bando H, Yoshino T, Shinozaki E, et al. Simultaneous identification of 36 mutations in *KRAS* codons 61 and 146, *BRAF*, *NRAS*, and *PIK3CA* in a single reaction by multiplex assay kit. *BMC Cancer.* 2013;13:405. doi: [10.1186/1471-2407-13-405](#) PMID: 24006859; PMCID: PMC3844320.
13. Soeda H, Shimodaira H, Watanabe M, et al. Clinical usefulness of *KRAS*, *BRAF*, and *PIK3CA* mutations as predictive markers of cetuximab efficacy in irinotecan- and oxaliplatin-refractory Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2013;18(4):670–7. doi: [10.1007/s10147-012-0422-8](#) Epub 2012 May 26. PMID: 22638623.
14. Bagadi SB, Sanghvi M, Nair SB, et al. Combined mutational analysis of *KRAS*, *NRAS* and *BRAF* genes in Indian patients with colorectal carcinoma. *Int J Biol Markers.* 2012;27(1):27–33. doi: [10.5301/BJM.2012.9108](#) PMID: 22427190.
15. Simi L, Pratesi N, Vignoli M, et al. High-resolution melting analysis for rapid detection of *KRAS*, *BRAF*, and *PIK3CA* gene mutations in colorectal cancer. *Am J Clin Pathol.* 2008;130(2):247–53. doi: [10.1309/LWDY1AXHXUULNVHQ](#) PMID: 18628094.
16. Baldus SE, Schaefer KL, Engers R, et al. Prevalence and heterogeneity of *KRAS*, *BRAF*, and *PIK3CA* mutations in primary colorectal adenocarcinomas and their corresponding metastases. *Clin Cancer Res.* 2010;16(3):790–9. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-09-2446](#) Epub 2010 Jan 26. PMID: 20103678.
17. Hayama T, Hashiguchi Y, Okamoto K, et al. G12V and G12C mutations in the gene *KRAS* are associated with a poorer prognosis in primary colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2019;34(8):1491–1496. doi: [10.1007/s00384-019-03344-9](#) Epub 2019 Jul 15. PMID: 31309326.
18. Scott A, Goffredo P, Ginader T, et al. The Impact of *KRAS* Mutation on the Presentation and Prognosis of Non-Metastatic Colon Cancer: an Analysis from the National Cancer Database. *J Gastrointest Surg.* 2020;24(6):1402–1410. doi: [10.1007/s11605-020-04543-4](#) Epub 2020 Mar 3. PMID: 32128676.

19. Hasbullah HH, Sulong S, Che Jalil NA, et al. *KRAS* Mutational Profiles among Colorectal Cancer Patients in the East Coast of Peninsular Malaysia. *Diagnostics*. 2023;13(5):822. doi: [10.3390/diagnostics13050822](#) PMID: 36899966; PMCID: PMC10001354.
20. Normanno N, Rachiglio AM, Lambiase M, et al. Heterogeneity of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* and *PIK3CA* mutations in metastatic colorectal cancer and potential effects on therapy in the CAPRI GOIM trial. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1710–4. doi: [10.1093/annonc/mdv176](#) Epub 2015 Apr 7. PMID: 25851630.
21. Irahara N, Baba Y, Noshio K, et al. *NRAS* mutations are rare in colorectal cancer. *Diagnostic Mol Pathol*. 2010;19(3):157–63. doi: [10.1097/PDM.0b013e3181c93fd1](#) PMID: 20736745; PMCID: PMC2929976.
22. Berg M, Danielsen SA, Ahlquist T, et al. DNA Sequence Profiles of the Colorectal Cancer Critical Gene Set *KRAS-BRAF-PIK3CA-PTEN-TP53* Related to Age at Disease Onset. *PLoS One*. 2010;5(11):e13978. doi: [10.1371/journal.pone.0013978](#) PMID: 21103049; PMCID: PMC2980471.
23. Ling Y, Ying JM, Qiu T, et al. Detection of *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA* and *EGFR* gene mutations in colorectal carcinoma. *Chinese J Pathol*. 2012;41(9):590–4. Chinese. doi: [10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2012.09.004](#) PMID: 23157825.
24. Hsieh LL, Er TK, Chen CC, et al. Characteristics and prevalence of *KRAS*, *BRAF*, and *PIK3CA* mutations in colorectal cancer by high-resolution melting analysis in Taiwanese population. *Clin Chim Acta*. 2012;413(19–20):1605–11. doi: [10.1016/j.cca.2012.04.029](#) Epub 2012 May 8. PMID: 22579930.
25. Reynolds NA, Wagstaff AJ. Cetuximab: in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Drugs*. 2004;64(1):109–18; discussion 119–121. doi: [10.2165/00003495-200464010-00007](#) PMID: 14723561.
26. Therkildsen C, Bergmann TK, Henriksen-Schnack T, et al. The predictive value of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA* and *PTEN* for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Vol. 53, *Acta Oncologica*. 2014 Jul;53(7):852–64. doi: [10.3109/0284186X.2014.895036](#) Epub 2014 Mar 25. PMID: 24666267.
27. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-Type *KRAS* Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2023;41(18):3278–3286. doi: [10.1200/JCO.22.02758](#) PMID: 37315390.
28. Tejpar S, Celik I, Schlichting M, et al. Association of *KRAS* G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol*. 2012;30(29):3570–7. doi: [10.1200/JCO.2012.42.2592](#) Epub 2012 Jun 25. PMID: 22734028.
29. Siena S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, et al. Biomarkers predicting clinical outcome of epidermal growth factor receptor-targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009 Oct 7;101(19):1308–24. doi: [10.1093/jnci/djp280](#) Epub 2009 Sep 8. PMID: 19738166; PMCID: PMC2758310.
30. Wilson PM, LaBonte MJ, Lenz HJ. Molecular markers in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer Journal*. 2010 May-Jun;16(3):262–72. doi: [10.1097/PP0.0b013e3181e07738](#) PMID: 20526105.
31. Bogaert J, Prenen H. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annals of Gastroenterology*. 2014;27(1):9–14. PMID: 24714764; PMCID: PMC3959535.
32. Mizutani S, Yamada T, Yachida S. Significance of the gut microbiome in multistep colorectal carcinogenesis. *Cancer Science*. 2020 Mar;111(3):766–773. doi: [10.1111/cas.14298](#) Epub 2020 Feb 3. PMID: 31910311; PMCID: PMC7060472.
33. Zhu G, Pei L, Xia H, et al. Role of oncogenic *KRAS* in the prognosis, diagnosis and treatment of colorectal cancer. *Molecular Cancer*. 2021 Nov 6;20(1):143. doi: [10.1186/s12943-021-01441-4](#) PMID: 34742312; PMCID: PMC8571891.
34. Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2003 Jan;3(1):11–22. doi: [10.1038/nrc969](#) PMID: 12509763.
35. Saridakis Z, Papadatos-Pastos D, Tzardi M, et al. *BRAF* mutations, microsatellite instability status and cyclin D1 expression predict metastatic colorectal patients outcome. *Br J Cancer*. 2010;102(12):1762–8. doi: [10.1038/sj.bjc.6605694](#) Epub 2010 May 18. PMID: 20485284; PMCID: PMC2883698.
36. Ciombor KK, Strickler JH, Bekaii-Saab TS, et al. *BRAF*-Mutated Advanced Colorectal Cancer: A Rapidly Changing Therapeutic Landscape. *Journal of Clinical Oncology*. 2022 Aug 20;40(24):2706–2715. doi: [10.1200/JCO.21.02541](#) Epub 2022 Jun 1. PMID: 35649231; PMCID: PMC9390817.
37. Levin-Sparenberg E, Bylsma LC, Lowe K, et al. A Systematic Literature Review and Meta-Analysis Describing the Prevalence of *KRAS*, *NRAS*, and *BRAF* Gene Mutations in Metastatic Colorectal Cancer. *Gastroenterol Res*. 2020;13(5):184–198. doi: [10.14740/gr1167](#) Epub 2020 Oct 8. PMID: 33224365; PMCID: PMC7665856.
38. Habashy P, Lea V, Wilkinson K, et al. *KRAS* and *BRAF* Mutation Rates and Survival Outcomes in Colorectal Cancer in an Ethnically Diverse Patient Cohort. *Int J Mol Sci*. 2023;24(24):17509. doi: [10.3390/ijms242417509](#) PMID: 38139338; PMCID: PMC10743527.
39. Martianov AS, Mitiushkina NV, Ershova AN, et al. *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *HER2* and MSI Status in a Large Consecutive Series of Colorectal Carcinomas. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4868. doi: [10.3390/ijms24054868](#) PMID: 36902296; PMCID: PMC10003572.
40. Телышева Е.Н., Новицкая Н.Н., Смигирева Г.П., и соавт. Мутационный статус генов RAS-каскада у больных колоректальным раком. *Вестник РНЦПР*. 2017;4:7823–30. / Telysheva E.N., Novitskaya N.N., Snigireva G.P., et al. The mutational status of RAS cascade genes in patients with colorectal cancer. *Bulletin of the RNCRR*. 2017;4:7823–30. (in Russ.).
41. Шубин В.П., Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И., и соавт. Изучение влияния соматических мутаций генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и статуса микросателлитной нестабильности на выживаемость больных колоректальным раком с перитонеальным карциноматозом. *Сибирский онкологический журнал*. 2020;19(5):61–7. doi: [10.21294/1814-4861-2020-19-5-61-67](#) / Shubin V.P., Shelygin Yu.A., Achkasov S.I., et al. influence of somatic mutations of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* and microsatellite instability status on survival of colorectal cancer patients with peritoneal carcino. *Siberian journal of oncology*. 2020;19(5):61–67. (in Russ.). doi: [10.21294/1814-4861-2020-19-5-61-67](#)
42. Огнерубов Н.А., Ежова Е.Н. Соматические мутации при колоректальном раке: опыт региона. *Cons Medicum*. 2022;24(5):291–296. doi: [10.26442/20751753.2022.5.201796](#) / Ognerubov N.A., Ezhova E.N. Somatic mutations in colorectal cancer: regional experience. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):291–296. (in Russ.). doi: [10.26442/20751753.2022.5.201796](#)
43. Кудряшова Е.М., Дворниченко В.В., Майборода А.А. Анализ частот мутаций, ассоциированных с колоректальным раком, в гене *KRAS* среди населения Иркутской области. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2018;13(4):35–8. / Kudryashova E.M., Dvornichenko V.V., Mayboroda A.A. Analysis of the frequencies of mutations, associated with colorectal cancer in the *KRAS* gene among the population of the Irkutsk region. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2018;13(4):35–8. (in Russ.).
44. Оганян К.А., Мусаелян А.А., Котикова М.А., и соавт. Молекулярно-генетическая характеристика колоректального рака в зависимости от статуса микросателлитной нестабильности. *Медицинский совет*. 2022;2022(9):139–46. doi: [10.21518/2079-701X-2022-16-9-139-146](#) / Oganyan K.A., Musaelyan A.A., Kotikova M.A., et al. Molecular genetic characteristics of colorectal cancer depending on the status of microsatellite instability. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(9):139–146. (in Russ.). doi: [10.21518/2079-701X-2022-16-9-139-146](#)
45. Писарева Е.Е., Любченко Л.Н., Коваленко С.П., и соавт. Анализ мутаций в генах *KRAS* и *BRAF* при раке толстой и прямой кишки в российской популяции. *Сибирский онкологический журнал*.

- 2016;15(2):36–41. doi: [10.21294/1814-4861-2016-15-2-36-41](https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-2-36-41) / Pisareva E.E., Ljubchenko L.N., Kovalenko S.P., et al. Analysis of mutations in *KRAS* and *BRAF* genes in colorectal cancer in Russian patients. *Siberian journal of oncology*. 2016;15(2):36–41. (in Russ.). doi: [10.21294/1814-4861-2016-15-2-36-41](https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-2-36-41)
46. Беляева А.В., Суспицын Е.Н., Яну Г.А., и соавт. Значение статуса гена *KRAS* в определении злокачественного потенциала и клиническом течении опухолей толстой кишки. *Поволжский онкологический вестник*. 2011;1:1–2. / Belyaeva A.V., Suspitsyn E.N., Yanu G.A., et al. The significance of the *KRAS* gene status in determining the malignant potential and clinical course of colon tumors. *Volga Cancer Bulletin*. 2011;1:1–2. (in Russ.).
47. Водолазский Д.И., Куцын К.А., Панина С.Б., и соавт. Влияние возрастного и гендерного статуса пациентов Юга России с колоректальным раком на мутационный статус гена *KRAS*. *Известия высших учебных заведений Северо-Кавказский регион*. 2017;3(2):11–21. / Vodolazhsky D.I., Kutsyn K.A., Panina S.B., et al. The influence of the age and gender status of patients with colorectal cancer in the South of Russia on the mutation status of the *KRAS* gene. *News of higher educational institutions of the North Caucasus Regional*. 2017;3(2):11–21. (in Russ.).
48. Федянин М.Ю., Строгонова А.М., Сендерович А.И., и соавт. Изучение конкордантности мутационного статуса генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA* между первичной опухолью и метастазами рака толстой кишки. *Фундаментальная онкология и экспериментальная медицина*. 2017;7:6–13. doi: [10.18027/2224-5057-2017-2-6-13](https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-2-6-13) / Fedyanin M.Y., Strogonova A.M., Senderovich A.I., et al. Concordance of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA* mutation status between the primary tumor and metastases in patients with colorectal cancer. *Malignant tumours*. 2017;(2):6–13. (in Russ.). doi: [10.18027/2224-5057-2017-2-6-13](https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-2-6-13)
49. Богомолова И.А., Антонеева И.И., Долгова Д.Р. Клинические особенности течения колоректального рака у пациентов с мутациями генов EGFR-сигнального пути. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2019;1:60–7. doi: [10.34014/2227-1848-2019-1-60-67](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2019-1-60-67) / Bogomolova I.A., Antoneeva I.I., Dolgova D.R. Clinical features of the course of colorectal cancer in patients with mutations of the EGFR signaling pathway genes. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal*. 2019;1:60–7. (in Russ.). doi: [10.34014/2227-1848-2019-1-60-67](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2019-1-60-67)
50. Федорова П.А., Назаров В.Д. Связь клинико-патоморфологических особенностей колоректального рака и мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*. Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины — 2022. *Сборник тезисов LXXXIII научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 01–28 апреля 2022 г. Санкт-Петербург, ПСПбГМУ им академика И.П. Павлова*. 2022;113–4. / Fedorova P.A., Nazarov V.D. Connection of clinical and pathomorphological features of colorectal cancer and mutations in *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* genes. *Topical issues of experimental and clinical medicine — 2022 Collection of abstracts of the LXXXIII scientific and practical conference with international participation, St. Petersburg, April 01-28, 2022. St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov*. 2022;113–4. (in Russ.).
51. Брежнев Д.Г., Станоевич А.В., Полоников У.С. Молекулярно-генетические маркеры при колоректальном раке в практической онкологии. In: *Медицинская наука в эру цифровой трансформации: сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции, Курск, 10 декабря 2021 г. Курск: Курский государственный медицинский университет*. 2021; с. 275–276. / Brezhnev D.G., Stanoevich A.V., Polonikov U.S. Molecular genetic markers in colorectal cancer in practical oncology. In: *Medical science in the era of digital transformation: a collection of scientific papers based on the materials of the International Scientific and Practical Conference, Kursk, December 10, 2021. Kursk: Kursk State Medical University*, 2021; pp. 275–276. (in Russ.).
52. Мусаелян А.А., Назаров В.Д., Лапин С.В., и соавт. Опыт применения молекулярно-генетического тестирования у пациентов с колоректальным раком. *Злокачественные опухоли*. 2020;10:79–80. / Musaelyan A.A., Nazarov V.D., Lapin S.V., et al. The experience of using molecular genetic testing in patients with colorectal cancer. *Malignant tumors*. 2020;10:79–80. (in Russ.).
53. Сакаева Д.Д., Данилова Д.В., Гордиев М.Г. Предсказательное значение молекулярно-генетических маркеров в противоопухолевой лекарственной терапии метастатического колоректального рака. *Уральский медицинский журнал*. 2017;11:103–7. / Sakaeva D.D., Danilova D.V., Gordeev M.G. The predictive value of molecular genetic markers in antitumor drug therapy of metastatic colorectal cancer. *Ural Medical Journal*. 2017;11:103–7. (in Russ.).
54. Loginova A., Shelygin Y., Shubin V., et al. Genetic and phenotypic characteristics of Russian patients with *BRAF*-mutated colorectal cancer. *Neoplasma*. 2021;68(5):1091–1097. doi: [10.4149/neo_2021_210204N175](https://doi.org/10.4149/neo_2021_210204N175) Epub 2021 Jun 29. PMID: 34196213.
55. Bylsma LC, Gillezeau C, Garawin TA, et al. Prevalence of *RAS* and *BRAF* mutations in metastatic colorectal cancer patients by tumor sidedness: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2020;9(3):1044–1057. doi: [10.1002/cam4.2747](https://doi.org/10.1002/cam4.2747) Epub 2019 Dec 19. PMID: 31856410; PMCID: PMC6997095.
56. Мазуренко Н.Н., Гагарин И.М., Цыганова И.В., и соавт. Частота и спектр мутаций *KRAS* в метастатическом колоректальном раке. *Вопросы Онкологии*. 2013;59(6):751–5. / Mazurenko N.N., Gagarin I.M., Tsyganova I.V., et al. The frequency and spectrum of *KRAS* mutations in metastatic colorectal cancer. *Oncology Issues*. 2013;59(6):751–5. (in Russ.).
57. Guo TA, Wu YC, Tan C, et al. Clinicopathologic features and prognostic value of *KRAS*, *NRAS* and *BRAF* mutations and DNA mismatch repair status: A single-center retrospective study of 1,834 Chinese patients with Stage I–IV colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2019;145(6):1625–1634. doi: [10.1002/ijc.32489](https://doi.org/10.1002/ijc.32489) Epub 2019 Jun 22. PMID: 31162857; PMCID: PMC6771586.
58. Peeters M, Kafatos G, Taylor A, et al. Prevalence of *RAS* mutations and individual variation patterns among patients with metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer*. 2015;51(13):1704–13. doi: [10.1016/j.ejca.2015.05.017](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.05.017) Epub 2015 Jun 3. PMID: 26049686.
59. Kosmidou V, Oikonomou E, Vlassi M, et al. Tumor heterogeneity revealed by *KRAS*, *BRAF*, and *PIK3CA* pyrosequencing: *KRAS* and *PIK3CA* intratumor mutation profile differences and their therapeutic implications. *Hum Mutat*. 2014;35(3):329–40. doi: [10.1002/humu.22496](https://doi.org/10.1002/humu.22496) Epub 2014 Jan 15. PMID: 24352906.
60. Haigis KM, Kendall KR, Wang Y, et al. Differential effects of oncogenic *KRAS* and *NRAS* on proliferation, differentiation and tumor progression in the colon. *Nat Genet*. 2008;40(5):600–8. doi: [10.1038/ng.115](https://doi.org/10.1038/ng.115) Epub 2008 Mar 30. PMID: 18372904; PMCID: PMC2410301.
61. Kuhn N, Klinger B, Uhlitz F, et al. Mutation-specific effects of *NRAS* oncogenes in colorectal cancer cells. *Adv Biol Regul*. 2021;79:100778. doi: [10.1016/j.jbior.2020.100778](https://doi.org/10.1016/j.jbior.2020.100778) Epub 2020 Dec 31. PMID: 33431353.
62. Jones RP, Sutton PA, Evans JP, et al. Specific mutations in *KRAS* codon 12 are associated with worse overall survival in patients with advanced and recurrent colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2017;116(7):923–929. doi: [10.1038/bjc.2017.37](https://doi.org/10.1038/bjc.2017.37) Epub 2017 Feb 16. PMID: 28208157; PMCID: PMC5379149.
63. Schirripa M, Cremolini C, Loupakis F, et al. Role of *NRAS* mutations as prognostic and predictive markers in metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2015;136(1):83–90. doi: [10.1002/ijc.28955](https://doi.org/10.1002/ijc.28955) Epub 2014 May 28. PMID: 24806288.
64. Jonker DJ, O CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2040–8. doi: [10.1056/NEJMoa071834](https://doi.org/10.1056/NEJMoa071834) PMID: 18003960.
65. Бровкина О.И., Никитин А.Г. Мутации в генах *KRAS* и *NRAS* как биомаркеры в терапии колоректального рака и основные

- методы их детекции. *Клиническая практика*. 2021;12(1):66–71. doi: [10.17816/clinpract63875](https://doi.org/10.17816/clinpract63875) / Brovkina O.I., Nikitin A.G. *KRAS* and *NRAS* genes mutations as biomarkers in the therapy of colorectal cancer and the basic methods of their detection. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(1):66–71. (in Russ.). doi: [10.17816/clinpract63875](https://doi.org/10.17816/clinpract63875)
66. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis comparing the efficacy of anti-EGFR monoclonal antibody therapy between *KRAS* G13D and other *KRAS* mutant metastatic colorectal cancer tumours. *Eur J Cancer*. 2016;55:122–30. doi: [10.1016/j.ejca.2015.11.025](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.11.025) Epub 2016 Jan 23. PMID: 26812186.
67. Clarke CN, Kopetz ES. *BRAF* mutant colorectal cancer as a distinct subset of colorectal cancer: Clinical characteristics, clinical behavior, and response to targeted therapies. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2015 Dec;6(6):660–7. doi: [10.3978/j.issn.2078-6891.2015.077](https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2015.077) PMID: 26697199; PMCID: PMC4671844.
68. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of *KRAS*, *BRAF*, *NRAS*, and *PIK3CA* mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: A retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol*. 2010;11(8):753–62. doi: [10.1016/S1470-2045\(10\)70130-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70130-3) Epub 2010 Jul 8. PMID: 20619739.
69. Ma Z, Qi Z, Gu C, et al. *BRAF* V600E mutation promoted the growth and chemoresistance of colorectal cancer. *Am J Cancer Res*. 2023 Apr 15;13(4):1486–1497. PMID: 37168352; PMCID: PMC10164802.
70. Амосенко Ф.А., Карпов И.В., Поляков А.В., и соавт. Сравнение различных методов молекулярно-генетического анализа соматических мутаций в гене *KRAS* при колоректальном раке. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2012;2:35–41. doi: [10.15690/vramn.v67i2.120](https://doi.org/10.15690/vramn.v67i2.120) / Amosenko F.A., Karpov I.V., Polyakov A.V., et al. Comparison of various methods of molecular genetic analysis of somatic mutations in the *KRAS* gene in colorectal cancer. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;2:35–41. (in Russ.). doi: [10.15690/vramn.v67i2.120](https://doi.org/10.15690/vramn.v67i2.120)
71. Denis JA, Patroni A, Guillerm E, et al. Droplet digital PCR of circulating tumor cells from colorectal cancer patients can predict *KRAS* mutations before surgery. *Mol Oncol*. 2016;10(8):1221–31. doi: [10.1016/j.molonc.2016.05.009](https://doi.org/10.1016/j.molonc.2016.05.009) Epub 2016 Jun 7. PMID: 27311775; PMCID: PMC5423194.
72. Ye P, Cai P, Xie J, et al. Reliability of digital PCR in detecting *KRAS* mutation in colorectal cancer using plasma sample: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)*. 2020 Jul 10;99(28):e21171. doi: [10.1097/MD.00000000000021171](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021171) PMID: 32664155; PMCID: PMC7360253.
73. Жусина Ю.Г., Аксенова Е.В., Канивец И.В., и соавт. Диагностика соматических мутаций в опухоли с использованием технологии секвенирования следующего поколения у пациентов с колоректальным раком и раком легкого. *Медицинская генетика*. 2018;18(2):2191–7. / Zhusina J.G., Aksenova E.V., Kanivets I.V., et al. Next-Generation Sequencing for somatic mutation detection in colorectal cancer and lung cancer. *Medical Genetics*. 2020;19(6):62–63. (in Russ.).
74. Ye P, Cai P, Xie J, et al. The diagnostic accuracy of digital PCR, ARMS and NGS for detecting *KRAS* mutation in cell-free DNA of patients with colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Mar 26;16(3):e0248775. doi: [10.1371/journal.pone.0248775](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248775) PMID: 33770081; PMCID: PMC7997033.
75. Hamidi H, Lu M, Chau K, et al. *KRAS* mutational subtype and copy number predict in vitro response of human pancreatic cancer cell lines to MEK inhibition. *Br J Cancer*. 2014;111(9):1788–801. doi: [10.1038/bjc.2014.475](https://doi.org/10.1038/bjc.2014.475) Epub 2014 Aug 28. PMID: 25167228; PMCID: PMC4453732.
76. Reynolds IS, O'Connell E, Fichtner M, et al. Mucinous adenocarcinoma is a pharmacogenomically distinct subtype of colorectal cancer. *Pharmacogenomics J*. 2020;20(3):524–532. doi: [10.1038/s41397-019-0137-6](https://doi.org/10.1038/s41397-019-0137-6) Epub 2019 Dec 10. PMID: 31819162.
77. Becchi T, Beltrame L, Mannarino L, et al. A pan-cancer landscape of pathogenic somatic copy number variations. *J Biomed Inform*. 2023 Nov;147:104529. doi: [10.1016/j.jbi.2023.104529](https://doi.org/10.1016/j.jbi.2023.104529) Epub 2023 Oct 18. PMID: 37858853.
78. Wijesiriwardhana P, Wetthasinghe K, Dissanayake VHW. Copy Number Variants Captured by the Array Comparative Genomic Hybridization in a Cohort of Patients Affected with Hereditary Colorectal Cancer in Sri Lanka: The First CNV Analysis Study of the Hereditary Colorectal Cancer in the Sri Lankan Population. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2021;22(6):1957–1966. doi: [10.31557/APJCP.2021.22.6.1957](https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.6.1957) PMID: 34181357; PMCID: PMC8418865.
79. Liu T, Liu Y, Su X, et al. Genome-wide transcriptomics and copy number profiling identify patient-specific CNV-lncRNA-mRNA regulatory triplets in colorectal cancer. *Comput Biol Med*. 2023;153:106545. doi: [10.1016/j.combiomed.2023.106545](https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2023.106545) Epub 2023 Jan 11. PMID: 36646024.